

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-211012

(43)Date of publication of application : 03.08.1992

(51)Int.Cl.

A61K 31/40
A61K 9/08
A61K 31/445
A61K 31/55
A61K 47/10
A61K 47/44

(21)Application number : 03-061146

(71)Applicant : FUJISAWA PHARMACEUT CO
LTD

(22)Date of filing : 01.03.1991

(72)Inventor : NAKANISHI SHIGEO
YAMANAKA IWAO

(30)Priority

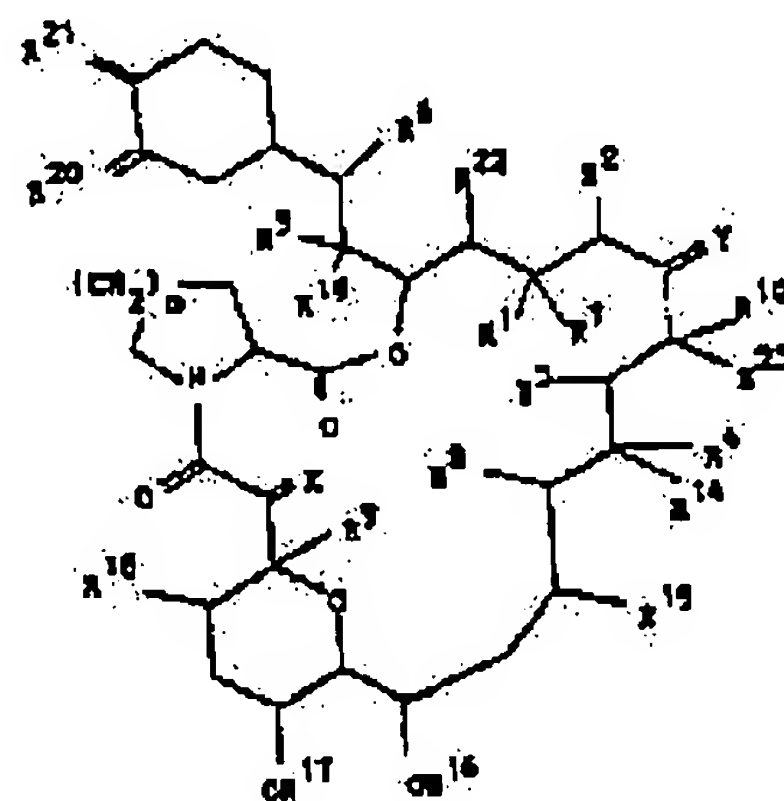
Priority number : 402 5111 Priority date : 01.03.1990 Priority country : JP

(54) SOLUTION PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a solution preparation applicable to a field requiring a stable clear aqueous solution state, comprising FK506, a surfactant and a nonaqueous solvent.

CONSTITUTION: A solution preparation comprising a compound shown by the formula [R1 and R2, R3 and R4 and R5 and R6 respectively express adjoining two H atoms or form another bond with combined C atoms and R2 may be alkyl; R7 may be H, OH, alkyloxy or R7 and R1 may form oxo; R8 and R9 are H or OH; R10 is H, alkyl or alkenyl; X is oxo, (H, OH), (H, H), etc.; Y is oxo, (H, OH), =N-NR11R12 (R11 and R12 are H, alkyl, aryl, etc.), etc.; R13 to R19, R22 and R23 are H or alkyl; R20 and R21 are oxo, (R20a, H), (R21a, H) or (R20a and R21a are OH, alkyloxy, etc.); n is 1-3] or a salt thereof, a pharmaceutically acceptable



surfactant and a nonaqueous solvent. The preparation has excellent storage stability and will not precipitate crystal, etc., when diluted with physiological saline, glucose injection, water, etc., in use.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-211012

(43)公開日 平成4年(1992)8月3日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/40	A B C	7475-4 C		
9/08	G	7329-4 C		
	H	7329-4 C		
	W	7329-4 C		
31/445		7252-4 C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 9 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平3-61146	(71)出願人	000005245 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
(22)出願日	平成3年(1991)3月1日	(72)発明者	中西 茂雄 寝屋川市下木田町12-5
(31)優先権主張番号	特願平2-51110	(72)発明者	山中 巖 大阪市平野区加美南5-6-12
(32)優先日	平2(1990)3月1日	(74)代理人	弁理士 植木 久一
(33)優先権主張国	日本(J P)		

(54)【発明の名称】 溶液製剤

(57)【要約】

【構成】 F K 5 0 6 として知られる化合物もしくはその塩、医薬として許容される界面活性剤および非水溶媒とからなる溶液製剤。

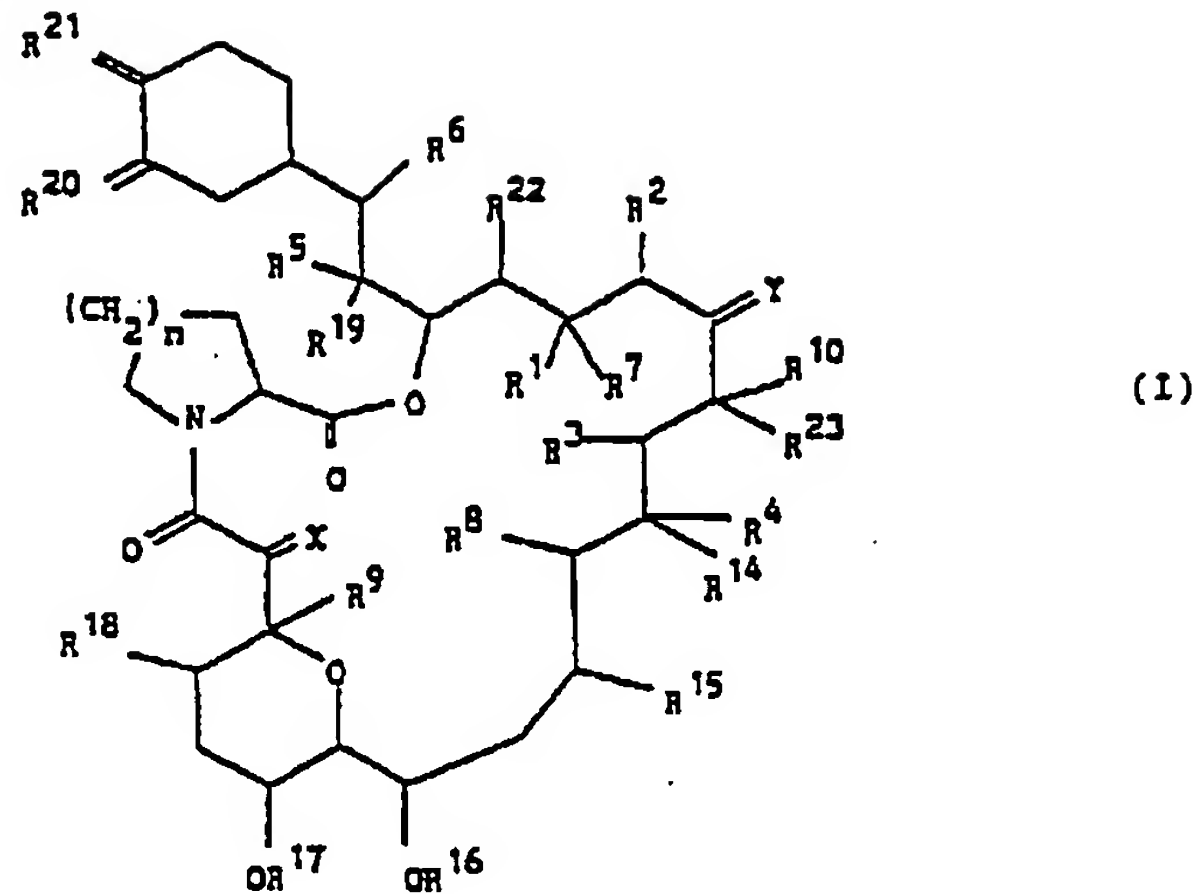
【効果】 免疫抑制剤として有用な上記化合物を界面活性剤と共に非水溶媒に溶解することによって、臨床適用の際に種々の水系溶媒で希釈しても結晶化せず、かつ、保存安定性も良好な溶液製剤として提供できる。この結果、広範囲な薬剤投与形態が可能になった。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式 (I)

*【化1】

*



(I)

(式中、「R¹およびR²」、「R³およびR⁴」、「R⁵およびR⁶」の隣接するそれぞれの対は、各々独立して、

a) 2つの隣接する水素原子を表わすか、もしくは、
b) 結合している炭素原子との間でもう一つの結合を形成しているが、それに加え、R²はアルキル基であってもよく、R⁷は水素原子、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、もしくはアルキルオキシ基を表わすか、またはR¹と共にオキソ基を表わしていてもよく、R⁸およびR⁹は独立して、水素原子、ヒドロキシ基を、R¹⁰は水素原子、アルキル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルケニル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルケニル基、またはオキソ基によって置換されたアルキル基を、Xはオキソ基、(水素原子、ヒドロキシ基の対)、(水素原子、水素原子の対)、または式—CH₂O—で表わされる基を、Yはオキソ基、(水素原子、ヒドロキシ基の対)、(水素原子、水素原子の対)、または式=N—NR¹¹R¹²もしくは=N—OR¹³で表わされる基を、R¹¹およびR¹²は独立して水素原子、アルキル基、アリール基、またはトシル基を、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²²およびR²³は独立して水素原子またはアルキル基を、R²⁰およびR²¹は独立してオキソ基、または各々独立して(R²⁰、水素原子の対)、および(R²¹、水素原子の対)であってもよく、R²⁰およびR²¹は独立してヒドロキシ基、アルキルオキシ基、もしくは、式—OCH₂OCH₂CH₂OCH₃で表わされる基、またはR²¹は保護されたヒドロキシ基を表わし、

さらにR²⁰およびR²¹は共になってエポキシド環中の酸素原子を表わしていてもよく、nは1、2または3を表わす。上記の意味に加え、さらにY、R¹⁰およびR²³はそれらが結合している炭素原子と一緒に飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子もしくは酸素原子を含む複素環基を表わしていてもよいが、その複素環基は、アルキル基、ヒドロキシ基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルキルオキシ基、ベンジル基および式—CH₂Se(C₆H₅)で表わされる基から選ばれる1以上の基によって置換されていてもよい)で示される化合物もしくは医薬として許容されるその塩、医薬として許容される界面活性剤および医薬として許容される非水溶媒とからなる溶液製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

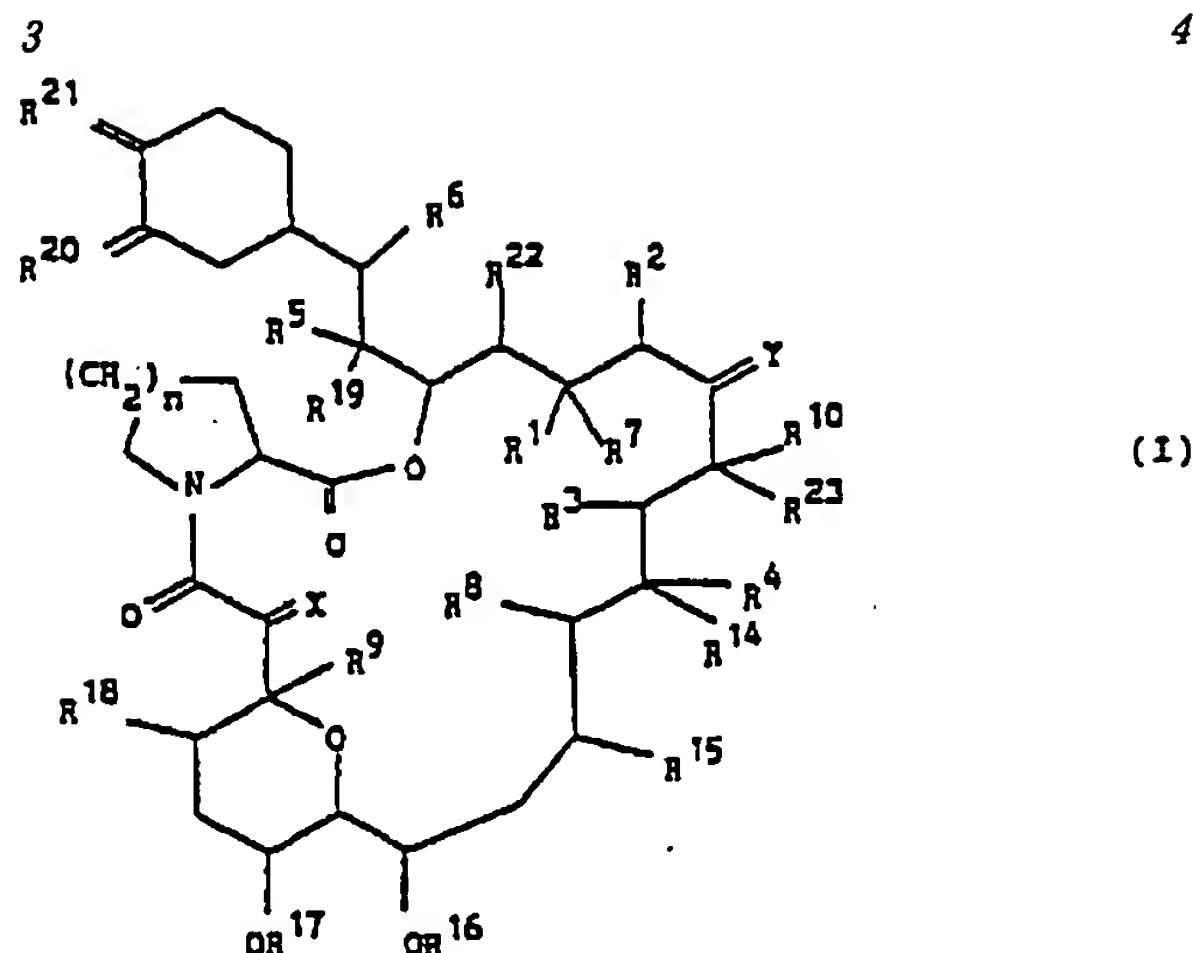
【産業上の利用分野】この発明は優れた免疫抑制作用を有するものとして知られる後記一般式(I)で示される化合物の溶液製剤に関するものであり、詳細には非水溶媒中での保存安定性が良好であると共に、使用に際して生理食塩液、ブドウ糖注射液、水、ジュース等で希釈したときに結晶等の析出を生じず、従って静脈注射もしくは経口投与を始めとする種々の投与形態に適合することのできる医薬用溶液製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】下記一般式(I)

【0003】

【化2】



(1)

(式中、「 R^1 および R^2 」、「 R^3 および R^4 」、「 R^5 および R^6 」の隣接するそれぞれの対は、各々独立して、

a) 2つの隣接する水素原子を表わすか、もしくは、
b) 結合している炭素原子との間でもう一つの結合を形成しているが、それに加え、 R^2 はアルキル基であってもよく、 R^7 は水素原子、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、もしくはアルキルオキシ基を表わすか、または R^1 と共にオキシ基を表わしていてもよく、 R^8 および R^9 は独立して、水素原子、ヒドロキシ基を、 R^{10} は水素原子、アルキル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルケニル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルケニル基、またはオキシ基によって置換されたアルキル基を、Xはオキシ基、(水素原子、ヒドロキシ基の対)、(水素原子、水素原子の対)、または式 $-CH_2O-$ で表わされる基を、Yはオキシ基、(水素原子、ヒドロキシ基の対)、(水素原子、水素原子の対)、または式 $=N-NR^{11}R^{12}$ もしくは $=N-OR^{13}$ で表わされる基を、 R^{11} および R^{12} は独立して水素原子、アルキル基、アリール基、またはトシル基を、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{22} および R^{23} は独立して水素原子またはアルキル基を、 R^{20} および R^{21} は独立してオキシ基、または各々独立して(R^{20} 、水素原子の対)、および(R^{21} 、水素原子の対)であってもよく、 R^{20} および R^{21} は独立してヒドロキシ基、アルキルオキシ基、もしくは、式 $-OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ で表わされる基、または R^{21} は保護されたヒドロキシ基を表わし、さらに R^{20} および R^{21} は共になってエポキシド環中の酸素原子を表わしていてもよく、nは1、2または3を表わす。

【0004】上記の意味に加え、さらにY、 R^{10} および R^{23} はそれらが結合している炭素原子と一緒に飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子もしくは酸素原子を含有する複素環基を表

わしていてもよいが、その複素環基は、アルキル基、ヒドロキシ基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルキルオキシ基、ベンジル基および式 $-CH_2Se(C_6H_5)$ で表わされる基から選ばれる1以上の基によって置換されていてもよい)で示される化合物は免疫抑制作用を有する物質として公知であり(特開昭61-148181号公報、ヨーロッパ特許公開第0323042号参照)、臓器移植を始めとする各種医療分野における利用が期待されている。

【0005】化合物(I)または医薬として許容されるその塩[以下「化合物(I)」の表現で代表する]を医薬として利用するに当たっては、これを粉末形態、懸濁形態、溶液形態のいずれかで製剤化することが必要となる。しかるに化合物(I)は溶液化することが困難であり、このことが例えば注射剤、経口用溶液剤、手術部位への局所散布剤、眼科用溶液剤等の如く溶液形態での製剤化が要求される分野への適用に際して重大な隘路となっていた。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】この発明は上記の様な事情に着目してなされたものであって、化合物(I)の溶液製剤の提供を目的とするものであり、更に詳しくは、例えば静脈内投与で代表される安定な澄明水溶液形態を必要とする分野に適用することのできる薬剤形態を形成し得る様な溶液製剤の提供を目的とするものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】この発明の構成は、上記化合物(I)からなる活性成分および医薬として許容される界面活性剤を非水溶媒に溶解させたことを要旨とするものである。

【0008】まず一般式(I)において使用されている各定義及びその具体例、並びにその好ましい実施態様を以下詳細に説明する。

【0009】上記一般式(I)で使用されている記号の

説明並びに後記説明において使用される「低級」なる用語は、特に指示しない限り、炭素原子数が1～6個であることを意味する。

【0010】「アルキル基」の好ましい例としては、直鎖もしくは分岐鎖脂肪族炭化水素残基が挙げられ、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の低級アルキル基が挙げられる。

【0011】「アルケニル基」の好ましい例としては、1個の二重結合を含有する直鎖もしくは分岐鎖脂肪族炭化水素残基が挙げられ、たとえばビニル、プロペニル、ブテニル、メチルプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル等の、低級アルケニル基が挙げられる。

【0012】「アリール基」の好ましい例としては、フェニル、トリル、キシリル、クメニル、メシチル、ナフチル等が挙げられる。

【0013】「保護されたヒドロキシ基」における好適な保護基としては、たとえばメチルチオメチル、エチルチオメチル、プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、ヘキシルチオメチル等の低級アルキルチオメチル基のような1-（低級アルキルチオ）（低級）アルキル基、さらに好ましいものとして $C_1 \sim C_4$ アルキルチオメチル基、最も好ましいものとしてメチルチオメチル基；たとえばトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリブチルシリル、第三級ブチルジメチルシリル、トリ第三級ブチルシリル等のトリ（低級）アルキルシリル、たとえばメチルジフェニルシリル、エチルジフェニルシリル、プロピルジフェニルシリル、第三級ブチルジフェニルシリル等の低級アルキルジアリールシリル等のようなトリ置換シリル基、さらに好ましいものとしてトリ（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルシリル基および $C_1 \sim C_4$ アルキルジフェニルシリル基、最も好ましいものとして第三級ブチルジメチルシリル基および第三級ブチルジフェニルシリル基；カルボン酸、スルホン酸およびカルバミン酸から誘導される脂肪族アシル基、芳香族アシル基および芳香族基で置換された脂肪族アシル基のようなアシル基；等が挙げられる。

【0014】脂肪族アシル基としては、たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピパロイル、ヘキサノイル、カルボキシアセチル、カルボキシプロピオニル、カルボキシブチリル、カルボキシヘキサノイル等の、カルボキシのような適当な置換基を1個以上有していてもよい低級アルカノイル基、たとえばシクロプロピルオキシアセチル、シクロブチルオキシプロピオニル、シクロヘプチルオキシブチリル、メンチルオキシアセチル、メンチルオキシプロピオニル、メンチルオキシブチリル、メンチルオキシペンタノイル、メンチルオキシヘキサノイル等の、低級アルキルのような適当な置換基を1個以上

有していてもよいシクロ（低級）アルコキシ（低級）アルカノイル基、カンファースルホニル基、たとえばカルボキシメチルカルバモイル、カルボキシエチルカルバモイル、カルボキシプロピルカルバモイル、カルボキシブチルカルバモイル、カルボキシペンチルカルバモイル、カルボキシヘキシルカルバモイル等のカルボキシ（低級）アルキルカルバモイル基、またはたとえばトリメチルシリルメトキシカルボニルエチルカルバモイル、トリメチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、トリエチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、第三級ブチルジメチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、トリメチルシリルプロポキシカルボニルブチルカルバモイル基等のトリ（低級）アルキルシリル（低級）アルコキシカルボニル（低級）アルキルカルバモイル基等の保護されたカルボキシ（低級）アルキルカルバモイル基等のようなカルボキシもしくは保護されたカルボキシのような適当な置換基を1個以上有する低級アルキルカルバモイル基等が挙げられる。

【0015】芳香族アシル基としては、たとえばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、ニトロベンゾイル、ジニトロベンゾイル、ニトロナフトイル等の、ニトロのような適当な置換基を1個以上有していてもよいアロイル基、たとえばベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、キシレンスルホニル、ナフトレンスルホニル、フルオロベンゼンスルホニル、クロロベンゼンスルホニル、プロモベンゼンスルホニル、ヨードベンゼンスルホニル等の、ハロゲンのような適当な置換基を1個以上有していてもよいアレーンスルホニル基等が挙げられる。

【0016】芳香族基で置換された脂肪族アシル基としては、たとえばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル、2-トリフルオロメチル-2-メトキシ-2-フェニルアセチル、2-エチル-2-トリフルオロメチル-2-フェニルアセチル、2-トリフルオロメチル-2-プロポキシ-2-フェニルアセチル等の、低級アルコキシおよびトリハロ（低級）アルキルのような適当な置換基を1個以上有していてもよいアル（低級）アルカノイル基等が挙げられる。

【0017】上記アシル基中、さらに好ましいアシル基としては、カルボキシを有していてもよい $C_1 \sim C_4$ アルカノイル基、シクロアルキル部分に（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルを2個有するシクロ（ $C_5 \sim C_6$ ）アルキルオキシ（ $C_1 \sim C_4$ ）アルカノイル基、カンファースルホニル基、カルボキシ（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルカルバモイル基、トリ（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルシリル（ $C_1 \sim C_4$ ）アルコキシカルボニル（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルカルバモイル基、ニトロ基を1個または2個有していてもよいベンゾイル基、ハロゲンを有するベンゼンスルホニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシとトリハロ（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルを有するフェニル

(C₁~C₄) アルカノイル基が挙げられ、それらのうち、最も好ましいものとしては、アセチル、カルボキシプロピオニル、メンチルオキシアセチル、カンファースルホニル、ベンゾイル、ニトロベンゾイル、ジニトロベンゾイル、ヨードベンゼンスルホニルおよび2-トリフルオロメチル-2-メトキシ-2-フェニルアセチルが挙げられる。

【0018】「5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子もしくは酸素原子を含有する複素環基」の好ましい例としては、ピロリル基、テトラヒドロフリル基等が挙げられる。

【0019】化合物(I)の医薬として許容される塩としては、無毒の、医薬として許容される慣用の塩であり、たとえばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、たとえばトリエチルアミン塩、N-ベンジル-N-メチルアミン塩等のアミン塩のような無機または有機塩基との塩が挙げられる。

【0020】化合物(I)において、コンホマーあるいは不斉炭素原子および二重結合に起因する光学異性体および幾何異性体のような1対以上の立体異性体が存在することがあり、そのようなコンホマーあるいは異性体もこの発明の範囲に包含される。

【0021】

【作用】次にこの発明の完成に至る研究経緯に触れつつ、この発明における必須要件、即ち界面活性剤と非水溶媒の混合系を採用するに至った理由、並びにそれに基づく作用効果を説明する。

【0022】化合物(I)を溶液製剤として提供し、且つそれが人体に対して不都合なく提供され、化合物(I)の治療上有効量を生体内へ吸収させていくためには、化合物(I)を安定な溶液状態として存在せしめなければならない。しかもこの発明が代表的に意図する様な静脈注射用製剤にあっては完全に澄明な水溶液状態を長時間に亘って維持し得るものでなくてはならない。

【0023】この様な立場からまず本発明者らは、化合

物(I)の水に対する溶解性を調べた。尚試験用化合物としては、前記一般式(I)において

R¹、R²、R⁸、R²³=水素

R⁷、R⁹=ヒドロキシ基

R¹⁰=アリー

ル基

R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²²=メチル基

R²⁰=R²⁰、H(R²⁰=メトキシ基)

R²¹=R²¹、H(R²¹=ヒドロキシ基)

X、Y=酸素

n=2

10 R³、R⁴=結合している炭素原子との間のもう一つの結合

R⁵、R⁶=結合している炭素原子との間のもう一つの結合

実線と点線により表わされる記号=単結合であり、且つ遊離状態の化合物を選んだ。この化合物は特に優れた免疫抑制物質として期待されるものであり、以下の説明においてはFK506と称す。

【0024】まずFK506の水に対する溶解性は非常に悪く、常温下において3μg/mlであった。そこで治療上有効な十分量を水に溶解させたいという趣旨から、界面活性剤を併用することとした。第1表は界面活性剤(以下単にSAAと略記することもある)としてヒマシ油系のHCO-10、HCO-40、HCO-60(商標、日光ケミカルズ社製)を選択し、温度及びSAA濃度を変えてFK506の可溶化量を調べた。結果は表1に示す通りであり、たとえばHCO-60(0.5w/v%)の20℃における可溶化量0.035mgから計算すると、FK506の可溶化量を0.1mgにするためにはSAA濃度を1.43w/v%[化合物(I)1mgに対して約150mg]としなければならないことになる。従って5mg/mlのFK506水溶液を得ようとすれば計算上のSAA濃度は87w/v%にもなり(HCO-60、20w/v%、20℃に基づく計算の場合)、到底実用に供し得ないものであると思われる。

【0025】

【表1】

界面活性剤の濃度(w/v%)	界面活性剤の種類及びFK506の可溶化量				
	HCO-40	HCO-60		HCO-60/HCO-10 4:1混合物	
	20℃	20℃	30℃	20℃	30℃
0.1	—	0.005	—	—	—
0.3	—	0.019	—	—	—
0.5	—	0.035	—	—	—
5	0.40	0.28	0.29	0.28	0.27
10	0.78	0.61	0.57	0.56	0.56
20	1.52	1.15	1.14	1.13	1.14

(単位mg/ml)

上記実験により、水溶液とする場合は相当高濃度の界面活性剤溶液を使用しなければならないことが分かったが、更に念の為界面活性剤含有水溶液中でのFK506の安定性を検討してみた。

【0026】表2は界面活性剤により可溶化したFK506水溶液中のFK506の残存率を示すものであり、長期安定性は全く期待し得ないものであることが分かった。

【0027】

【表2】

経時条件	FK506の残存率(%) (処方)	
	FK506	0.5mg
イニシャル	HCO-60	100mg
	磷酸緩衝液	1ml
	(pH=6)	
40℃ 3日経過後		52.7
80℃ 3日経過後		42.2

上記の結果から、界面活性剤による水への可溶化手段は、FK506を始めとする化合物(I)には適用不可であると判断し、次に非水溶媒にFK506を溶解させることを検討することとした。

【0028】表3は各種非水溶媒に対するFK506の溶解度を示すものであり、PEG(ポリエチレングリコール)400、エタノール、プロピレングリコールなどには40mg/ml以上の溶解度を示すことが分かった。

【0029】

【表3】

試料溶液	溶解度 (室温)
エタノール	>300
PEG400	>40
プロピレングリコール	>40

(単位mg/ml)

しかしながら非水溶媒は溶血作用を示すので実際の臨床に際してはこれをそのまま人体に適用する訳にはいかず、例えば生理食塩液などの水系溶媒で希釈してから人体へ投与することが行なわれている。そこでこの発明においても下記処方1、2からなる非水溶媒溶液1mlに生理食塩液100mlを加えて希釈したところ直ちに白濁を生じ、FK506の微結晶の析出が認められた。

【0030】

(処方1)

FK506	10mg
エタノール	適量
全量	1ml

(処方2)

FK506	10mg
プロピレングリコール	適量
全量	1ml

そこで次に非水溶媒に界面活性剤を併用することを検討した。即ち下記処方3からなる界面活性剤を含有する非水溶媒溶液1mlに生理食塩液100mlを加えて希釈する実験を行なったところ、外観は澄明なままであり、全く問題のないことが分かった。

【0031】

(処方3)

FK506	10mg
HCO-60	100mg
エタノール	適量
全量	1ml

そこで更に主薬濃度、並びに界面活性剤の種類及び濃度を変えた種々の処方からなるFK506澄明溶液製剤を作成し、更に生理食塩液による希釈倍数も種々変更して希釈時の溶液性状の変化(結晶析出の有無)を調査した。結果を表4に示す。

【0032】

【表4】

FK506 の濃度 (mg/ml)	生理食塩液による希釈倍率	結晶が析出してくる日数						
		界面活性剤の種類及びエタノール／界面活性剤の比率						
		HCO-60			Cremophor [®] EL		HCO-40	
		35／65	60／40	80／20	35／65	80／20	40／60	80／20
5	2	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7
	100	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7
10	2	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7
	100	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7
25	2	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7
	100	≥7	≥1	≥7	≥7	≥1	≥7	≥1
50	2	≥7	≥7	≥7	≥7	≥1	≥7	≥1

Cremophor[®]EL：商標、BASF社製

表4に示す如く主薬濃度が50mg/ml までの範囲であれば少なくとも界面活性剤の種類に応じて非水溶媒との配合比を適宜調整することにより、生理食塩液による希釈に際しても実用上結晶析出を生じさせないで済まし得る澄明溶液製剤を提供し得ることが明らかとなった。

【0033】最後に界面活性剤含有非水溶媒中におけるFK506の残存率を調査した。尚調査に当たっては、FK506の含有量が5mg/ml となる様にFK506、非水溶媒、界面活性剤を配合した。尚比較の為界面活性剤を配合しないものについても実験を行った。結果は表5に示す。

【0034】

【表5】

経時条件	FK506 の残存率(%) (処方)	
	FK506	5mg
	HCO-60	400mg
	エタノール	適量
	全量	1ml
イニシャル	100.0	
80℃	1日	95.2
	3日	90.4
	5日	86.4
	10日	78.6
	17日	68.0
60℃	5日	96.4
	10日	95.1
	17日	92.4
	1月	88.0
40℃	1月	98.7
	3月	96.6
	18月	84.6

表5から判断すれば保存安定性に関する限りHCO-60がもっとも良い成績を示すことがわかった。

【0035】上記各実験結果から判断される様に、FK506を始めとする化合物（I）は水溶性が非常に低く、界面活性剤を併用しても化合物（I）の水に対する溶解度は余り向上せず、しかもその保存安定性、特に常温下での保存安定性が非常に悪く、凍結保存においてようやく若干の安定性を示すに過ぎないものであった。

【0036】一方非水溶媒に対しては化合物(I)が良好な溶解性を示すという成績を得たが、溶血性を示さない限度までこれを生理食塩液等で希釈すると結晶の析出を生じ、実際の臨床には利用できないことが分かった。そこで非水溶媒と界面活性剤を併用するというこの発明の構成を採用したところ、化合物(I)の溶解性に優れているだけでなく生理食塩液による希釈に際して結晶析出を生じることがなく、また長期保存性においても問題のないことが分かった。

【0037】この発明に使用される非水溶媒の種類は格別限定されるものではなく、化合物(I)の有効量を溶解し、臨床の場で使用しうる非水溶媒であれば、単独でも2種以上を混合して用いてもどちらでもよいが、溶解性、粘性等の観点から、特にエタノール、プロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール(特にPEG400, PEG300, PEG200)もしくはそれらから選択された2種以上による混合液が好ましく、特にエタノールが好ましい。

【0038】またこの発明に使用される界面活性剤としては長期保存性の観点からヒマシ油系の界面活性剤、特にHCO(ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油)系が好ましく、最も好ましいものとしてHCO-60やHCO-40が推奨されるが、これ以外にもポリソルベート80などのポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル誘導体、グリセリンモノカプリレートなどのグリセリン脂肪酸エステル誘導体、ポリオキシエチレン40モノステアレートなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステル誘導体などであってもよい。

【0039】化合物(I)の濃度は非水溶媒と界面活性剤の種類及び濃度、更には配合比率等を考慮し、生理食塩液等による希釈時の安定性、貯蔵・安定性等の総合的観点に基づいて定めるが、通常、0.1~50mg/ml程度が、そしてより好ましくは1~20mg/ml程度が推奨される。

【0040】次に界面活性剤の使用量であるが、使用時には生理食塩液によって希釈し、界面活性剤水溶液として使用するという観点からすると、計算上は表1に基づく説明において述べた様に化合物(I)1mgを飽和水溶液とする為には約150mgの界面活性剤を使用しなければならないはずであるのに対し、この発明では前記希釈によって非水溶媒-界面活性剤混合水溶液状態で使用されることとなり、この状態では化合物(I)が過飽和状態で安定に溶解されることとなり、界面活性剤の使用量は前記計算値よりも大幅に少なくなる。この様な特性(過飽和溶液中からの結晶析出の緩徐性)はFK506を始めとする化合物(I)に特有のものであり、種々検討したところによれば、化合物(I)1mgに対して1~100mg、より好ましくは30~60mgの界面活性剤が共存すれば、通常の臨床応用に際して希釈時に結晶析出を招くことがないことを確認した。

【0041】さらにこの発明の溶液製剤は、必要に応じ、安定剤、鎮痛剤等の適当な他の薬剤を含有していてもよい。

【0042】この発明は上記の様に保存安定性が良好であると共に、臨床適用に際して生理食塩液で希釈したときの結晶析出が起こらず、生体への適用性に優れているので、静脈注射剤、点眼剤、点鼻薬、腸内投与剤、経皮投与剤、更には局所投与剤等として広範囲な適用方法に対応することができ、必要ならばシロップ剤等の経口投与剤として利用することもできる。

【0043】

【実施例】この発明の実施例として処方例を挙げる。各処方例において、FK506と界面活性剤成分および非水溶媒は常法に従って溶解混合した。

【0044】

処方例1

FK506	10mg
HCO-60	400mg
エタノール	適量
全量	1ml

処方例2

FK506	5mg
HCO-40	200mg
PEG400	適量
全量	1ml

処方例3

FK506	2mg
ポリソルベート80	50mg
プロピレングリコール	適量
全量	1ml

処方例4

FK506	2mg
ポリソルベート80	10mg
グリセリン	0.5ml
エタノール	適量
全量	1ml

処方例5

FK506	2mg
HCO-60	20mg
プロピレングリコール	適量
全量	1ml

処方例6

FK506	1mg
ポリオキシエチレン40	20mg
モノステアレート	
プロピレングリコール	適量

15

16

処方例7

全量	1ml
FK506	1mg
HCO-60	400mg
エタノール	適量
全量	1ml

処方例8

FK506	5mg
HCO-60	400mg
エタノール	適量
全量	1ml

処方例9

FK506	25mg
HCO-60	400mg
エタノール	適量
全量	1ml

処方例10

FK506	2mg
HCO-60	10mg
グリセリン	0.5ml
エタノール	適量
全量	1ml

【発明の効果】この発明によって化合物(I)を保存安定性の良好な非水溶媒系溶液製剤として提供することが可能となり、しかもこの製剤は臨床適用に際して生理食塩液、ブドウ糖注射液あるいは水、ジュース、ミルク等で希釈しても結晶析出といった不都合を招くことがない。従って静脈投与及び経口投与を始めとして広範囲な薬剤投与形態に対応することが可能となり、免疫抑制剤として有用なFK506を代表とする化合物(I)の医薬としての利用に大きく貢献し得ることとなった。

10

20

【0045】

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵

A61K 31/55

47/10

47/44

識別記号

片内整理番号

7252-4C

G 7329-4C

J 7329-4C

FI

技術表示箇所